THÈSE PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
MENTION : MÉDECINE

Année 1933 N° 30

THÈSE

présentée pour le Doctorat en Médecine

par

KATZ ABRAHAM

né le 17 Septembre 1904 à Rozwadow (Pologne)

LE DEPISTAGE DU SCORBUT LATENT

chez le Nourrisson par l'Examen des Urines au moyen de l'Acide Phospho-Molybdo-Tungstique (Reactif de Bezssonoff)

Président : Mr P. ROHMER, Professeur

STRASBOURG
IMPRIMERIE SPÉCIALE
1933

THÈSE PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
MENTION : MÉDECINE

Année 1933 N° 30

THÈSE

présentée pour le Doctorat en Médecine

par

KATZ ABRAHAM

né le 17 Septembre 1904 à Rozwadow (Pologne)

LE DÉPISTAGE DU SCORBUT LATENT chez le Nourrisson par l'Examen des Urines au moyen de l'Acide Phospho-Molybdo-Tungstique (Reactif de Bezssonoff)

Président : Mr P. ROHMER, Professeur

STRASBOURG
IMPRIMERIE SPÉCIALE
1933

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen . . . . . MM. MERKLEN ✻ ✪ I.
Assesseur . . . . . NICLOUX ✻ ✪ I.

Professeurs :

Embryologie	MM. ANCEL ✻ ✪ I.
Anatomie	FORSTER ✻ ✪ I.
Histologie	BOUIN O. ✻ ✪ I.
Physiologie	SCHAEFFER ✪ I.
Physique biologique	VLÈS ✻ ✪ I.
Chimie biologique	NICLOUX ✻ ✪ I.
Anatomie pathologique	MASSON ✻ ✪ I.
Pharmacologie, Médecine expérimentale	SCHWARTZ ✪ I.
Hygiène, Bactériologie	BORREL C. ✻ ✪ A.
Médecine légale	CHAVIGNY C. ✻ ✪ I.
Clinique médicale	MERKLEN ✻ ✪ I. AMBARD ✻ ✪ N.
Clinique chirurgicale	LERICHE O. ✻ ✪ I. STOLZ ✻ ✪ I.
Clinique ophtalmologique . . .	WEILL ✪ I.
Clinique dermatologique . . .	PAUTRIER O. ✻ ✪ I.
Clinique psychiatrique	PFERSDORFF ✻ ✪ I.
Clinique neurologique . . .	BARRÉ ✻ ✪ I.
Clinique gynécologique et accouchements	RŒB ✪ I
Clinique infantile	ROHMER ✻ ✪ I.
Clinique oto-rhino-laryngologique	CANUYT ✪ A.

Professeurs sans chaire :

MM. ARON Max ✪ I.
BELLOCQ ✪ I.
MM. FONTÈS ✪ A.
GÉRY ✪ I.

Chargés de cours et Agrégés :

MM. BENOIT
BLUM (Paul) O. ✪ I.
GELMA ✪ I.
GUNSETT ✻ ✪ I.
HANNS ✻ ✪ A.
HUMBERT ✻ ✪ A.
KAYSER
KELLER ✪ I.
MM. KREISS
LARROUSSE ✪ A.
REISS
SIMON ✻ ✪ A.
SIMONIN ✻ ✪ A.
VAUCHER ✻ ✪ A.
WEISS A.

Chargés d'un cours complémentaire :

MM. A. BOECKEL ✻ ✪ A., MEYER M. ✪ A., ROEDERER.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Serment d'Hippocrate.

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

A MES PARENTS

A MA FEMME

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur ROHMER

à qui nous devons notre sujet de thèse et qui a bien voulu nous guider dans nos recherches. Nous tenons à lui exprimer ici notre reconnaissance respectueuse.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552728_0033

A Monsieur N. BEZSSONOFF

ancien adjoint à la chaire de Physiologie Végétale
de la Faculté des Sciences de Pétrograd

qui n'a cessé de nous prodiguer ses conseils très précieux au cours de la réalisation de ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur A. VALLETTE

chef de Laboratoire de la Clinique Infantile
de la Faculté de Médecine de Strasbourg

en témoignage de notre sincère reconnaissance.

I.

INTRODUCTION ET HISTORIQUE.

Les observations cliniques et les recherches expérimentales nous montrent que le tableau clinique complet d'une avitaminose, ne se constitue pas d'emblée. Dans son évolution, différents stades se succèdent plus ou moins rapidement suivant le degré de la carence.

Ainsi, les auteurs qui ont spécialement étudié le scorbut, se sont-ils vite aperçus que cette maladie ne débute pas brusquement. L'ancienne affirmation n'était en somme basée que sur des apparences.

Barlow lui-même décrit des formes monosymptomatiques. Fraenkel remarque que les signes cliniques, classiques du scorbut sont précédés d'une période de paleur, d'anorexie et de fièvre. Hutinel et Comby font les mêmes constatations. En 1918 Mellenby attire l'attention sur la fréquence en Angleterre de la forme latente du scorbut. Hess qui étudia le scorbut pendant de longues années, admet 3 formes principales de cette maladie :

1° la forme aiguë, classique.

2° la forme subaiguë, appelée encore forme fruste ou monosymptomatique.

3° la forme latente.

Si le diagnostic du scorbut manifeste, que ce soit la forme complète ou la forme monosymptomatique, est aisé, la forme latente qui n'a dans son tableau clinique rien de spécifique, présente des grandes difficultés.

D'après Hess la forme latente est caractérisée uniquement par un trouble de la nutrition. Expérimentalement ce

trouble a été constaté au début de n'importe quelle carence. Il est donc difficile, en l'absence des signes spécifiques, de l'attribuer au scorbut.

Mouriquand et Michel ont réalisé un scorbut chronique à période latente prolongée. Ils ont constaté que les animaux en expérience ne présentent extérieurement rien de spécial au cours de cette période. Cependant l'intervention d'un facteur pathogène banal, suffit pour déclencher rapidement un scorbut. Ceci a amené Mouriquand à caractériser le scorbut latent comme un déséquilibre de l'organisme. L'organisme est apparemment normal. Mais lorsqu'il se trouve dans des conditions spéciales, il ne réagira plus dans le même sens qu'un organisme en plein équilibre. Tout agent nocif rendra ce déséquilibre manifeste. Il provoquera un scorbut chez l'animal carencé, alors que son témoin réagira tout autrement.

En clinique nous pouvons faire des constatations semblables. Un enfant fait brusquement, au cours d'une maladie infectieuse, un scorbut aigu. Il est permis d'admettre dans ce cas l'existence d'un déséquilibre préparé par une carence mitigée. Cependant l'infection pourrait encore intervenir d'une autre façon. Par la destruction massive de la Vitamine C qu'elle provoque, elle préparerait le terrain à l'éclosion d'un scorbut.

Depuis que l'attention des cliniciens a été attirée sur l'existence du scorbut latent, des observations caractéristiques apparaissent de temps à autre dans la littérature médicale.

En 1930, M. Bindschedler dans sa thèse, inspirée par le Prof. Rohmer, fait une étude d'ensemble du scorbut fruste et latent. A côté des multiples observations de différents auteurs, nous y trouvons quelques belles observations personnelles, concernant le scorbut latent. Ces observations sont intéressantes à un double point de vue :

a) elles nous montrent que les dystrophies dues à la carence en Vitamine C ne sont pas rares. Sur 9 dystrophiques, 6 réagissent à la préparation antiscorbutique de Bezssonoff

par une amélioration de l'appétit, une augmentation de poids avec résultats durables.

b) le daignostic de « dystrophie préscorbutique » n'a été posé qu'après la réussite d'un traitement d'essai. Dans les observations, nous ne trouvons aucun signe spécifique qui aurait permis de rattacher d'avance ces dystrophies à leur cause véritable.

A défaut des signes cliniques existe-t-il des tests biologiques spécifiques ? Il faut s'adresser ici aux travaux de laboratoire.

Les premières en date sont les constatations intéressantes de M. le Dr. Wollmann, citées par Bezssonoff en 1922.

Wollmann a pu prouver que l'urine des Cobayes qui reçoivent de l'herbe fraîche à volonté ou 5 à 10 cm^3 de jus de citron par animal et par jour, donnent avec le réactif des polyphénols et vitamines de Bezssonoff, une coloration bleu-violet. D'autre part l'urine des Cobayes maintenus au régime carencé par rapport au principe antiscorbutique, présentait déjà après 24 heures un affaiblissement ou une disparition complète de cette réaction.

Ces données ont été à maintes reprises confirmées par M. Bezssonoff ; dans un important travail de cet auteur, paru en1928, nous trouvons des précisions extrêmement intéressantes concernant ce phénomène. Consacré à l'étude des effets physiologiques immédiats de l'avitaminose C, ce travail comporte 2 ordres de recherches :

1° détermination du chiffre de brome de 24 h. fixé par l'urine d'un lot de Cobayes, soumis successivement, par période de 48 h., soit à un régime scorbutigène strict, soit au même régime additionné d'une substance antiscorbutique. Chaque lot constituait donc son propre témoin.

2° la réaction de ces urines avec le réactif de l'auteur.

Voici un resumé détaillé de ce travail.

1) L'Indice de Bromuration.

Plusieurs lots de Cobayes ont été successivement soumis, par période de 48 heures, soit à un régime scorbutigène

strict, soit au même régime additionné de chou frais, de jus de citron ou d'une préparation de Vit. C (préparation Bezssonoff).

Comme unité de substance antiscorbutique M. Bezssonoff prend la dose qui lui a permis de maintenir les Cobayes dans un état satisfaisant (appétit conservé, courbe de poids à peu près stationnaire, pas de signes manifestes de scorbut) pendant 80 à 100 jours. Cette dose appelée dose stricte, correspond à 0 gr. 6 de chou ou à 0 cm^3 8 de jus de citron par 100 gr. d'animal et par jour.

Voici les faits intéressants qui ressortent de ces recherches.

a) **Chez le Cobaye adulte.**

La carence en Vit. C provoque, déjà après 24 h., un trouble caractérisé par la diminution de l'excrétion des corps toxiques tels que les phénols et paracrésol. La teneur du sang en ces produits augmente. Il en résulte une intoxication de l'organisme, cause première de la perte d'appétit et de l'inanition. Les phénols et paracrésol étant des corps bromables, la diminution de leur taux dans l'urine se réfletera dans le chiffre de brome que fixeront ces urines. Dans la période de carence le chiffre s'abaissera, pour augmenter lorsqu'on introduira dans le régime une substance antiscorbutique.

En resumé, la vitamine C semble jouer chez l'adulte un rôle régulateur. En activant l'excrétion de phénols et paracrésol, elle tendrait à maintenir leur teneur dans le sang à une concentration optima pour l'organisme.

b) **Chez le Cobaye en pleine croissance.**

Dans la période d'avitaminose le chiffre de brome augmente, c'est-à-dire que l'excrétion de phénols et paracrésol s'accentue. A l'introduction de la Vit. C dans le régime fait suite un abaissement de ce chiffre. D'après Bezssonoff ce phénomène s'explique si on admet le rôle plastique que joue la Vit. C dans un organisme jeune. Elle interviendrait

dans l'assimilation des corps carbonés. En son absence ces corps sont déchargés dans les urines en grande quantité sous forme des corps bromables. La fonction plastique masque alors la fonction d'excrétion.

Que ce soit chez le cobaye adulte ou chez le jeune « la bonne excrétion », c'est-à-dire celle qui correspond à un animal qui reçoit de l'herbe fraîche à volonté, ne se voit qu'au moment où l'animal reçoit dans sa ration au moins 4 doses strictes.

Toutes ces données ont été obtenues en déterminant l'indice de brome sur les urines de 24 h. de tout un lot. Le chiffre du carbone total varie dans le même sens que celui du carbone bromable.

2) La réaction de ces urines avec le réactif de Bezssonoff.

La réaction colorante avec ce réactif a été faite en ajoutant à 4 cm^3 d'urine diluée au quart 2 gouttes d'une solution à 15 %.

Les faits suivants ont alors pu être mis en évidence :

1° L'urine des cobayes non carencés donne toujours une couleur violette nette.

2° Dans celle des animaux complètement carencés elle disparait déjà après 24 h. de carence.

3° Une dose stricte ne suffit pas pour la faire réapparaître.

4° Deux doses strictes donnent la réaction rarement et d'une façon incertaine.

5° Ce n'est qu'après introduction dans le régime scorbutigène de base de 4 doses strictes que la réaction devient **constante et nette.**

En somme nous voyons que « l'indice de brome » et la réaction colorante des urines constituent des signes biologiques précieux pour caractériser le début des carences en Vitamines hydrosolubles.

La Vit. C et le complexe B ne forment pas des réserves dans l'organisme. Lorsque les doses nécessaires ne sont pas

apportées tous les jours par l'alimentation, toute une série de troubles est déclenchée avec une rapidité surprenante. Nous avons déjà cité quelques uns de ces troubles.

Nous voulons encore ajouter que l'indice de brome est commun aux Vit. C et B. Par contre la réaction colorante des urines est intimement liée à la Vit. C.

Le parallèlisme entre les deux a été trouvé expérimentalement, alors qu'une seule avitaminose (C) était en jeu. Nous savons qu'en clinique ce sont les polyavitaminoses qui sont le plus souvent en cause. On doit donc s'attendre à quelques difficultés d'interprétation. Cette difficulté peut être éliminée en cherchant sur les mêmes urines et l'indice de brome et la réaction colorante.

C'est sous l'impulsion de M. le Prof. Rohmer que ces deux ordres de recherches ont été entrepris à la Clinique infantile de la Faculté de Médecine de Strasbourg.

Application clinique des données de Bezssonoff.

Alors que des nombreux travaux ont été consacrés à l'étude des jus antiscorcutiques à l'aide du réactif de Bezssonoff, l'importance de celui-ci a échappé aux Cliniciens.

A notre connaissance un seul travail a été publié à ce sujet. C'est celui de Canegaly. Dans sa thèse de 1924, consacrée à l'étude des régimes alimentaires au cours de la tuberculose évolutive, nous trouvons quelques faits intéressants. Par l'étude de l'urine des tuberculeux à l'aide du Réactif de Bezssonoff, l'auteur a constaté non seulement une variation de l'intensité de la coloration violette suivant la dose de vitamine C introduite dans le régime, mais aussi une influence manifeste de l'état physiologique des sujets sur cette réaction. Ainsi des aggravations cliniques ont été précédés de quelques jours par une diminution de l'intensité de la coloration violette.

Chez les nourrissons aucune étude de ce genre n'a été publiée jusqu'à maintenant.

II.

LE REACTIF DE BEZSSONOFF.

(désigné en abreviation par B. R.-Bezssonoff Réagens)

I) Préparation.

Elle a été faite d'après la méthode indiquée par M. Bezssonoff dans son Compte Rendu à l'Académie de Sciences en 1926.

En voici les lignes principales :

a) Dans environ 200 cm^3 d'eau distillée sur permanganate on dissout 74 gr. de tungstate de soude cristallisé et 8 gr. d'acide phosphomolybdique. On obtient alors un liquide plus ou moins trouble. Après l'avoir laissé déposer 2 ou 3 heures, on filtre. Le filtrat doit être incolore, absolument limpide. On ajoute alors 10 cm^3 d'acide ortho-phosphorique concentré (densité : 1,75) et on complète avec de l'eau distillée sur permanganate jusqu'à 250 cm^3.

b) A partir d'une solution concentrée d'acide sulfurique on prépare une solution à 50 % en volume. Par exemple 125 cm^3 d'acide sulfurique conc. sont complétés par de l'eau distillée jusqu'à 250 cm^3.

c) A la solution **a** chauffée au préalable jusqu'à 45° environ, on ajoute, goutte à goutte, en remuant tout le temps, 85 cm^3 de la sol. d'ac. sulfurique à 50 %. On laisse refroidir ; après 3 heures la cristallisation est achevée.

d) On decante alors le liquide surnageant et les cristaux sont soigneusement lavés 1 ou 2 fois avec de l'acide sulfurique à 15 %. Après chaque lavage on aura soin de bien décanter l'excès de liquide. On débarrasse rapidement les cristaux d'une grande partie de leur eau en les séchant entre

2 feuilles de papier filtre suédois. Après les avoir pesés on les dissout dans de l'eau redistillée chauffée à 45° environ. Proportion : cristaux — 60 gr., eau — q. s. 100 cm³.

e) On procède alors à la seconde cristallisation en ajoutant 35 cm³ d'acide sulfurique à 50 %, pour 100 cm³ de solution. On procédera de la même façon que lors de la première cristallisation. Les cristaux obtenus sont rapidement lavés à l'acide sulfurique à 15 %. A l'aide des dernières gouttes du dernier lavage, on procède à la vérification de la pureté du produit. M. Bezssonoff emploie comme test une solution de pyrogallol à 1 p. 1000 à laquelle il ajoute un excès de réactif. Pour que le produit puisse être considéré comme bon, la couleur jaune-brun qui apparaît doit persister au moins pendant 2 heures avant de commencer à virer en violet. Une seconde vérification peut être faite sur une solution saturée d'acide urique. Aucune coloration ne doit apparaître. Ceci fait, on sèche rapidement les cristaux sur papier filtre suédois et on prépare une solution à concentration voulue dans de l'acide sulfurique. M. Bezssonoff a employé pour ses recherches une solution à 15 % dans de l'acide sulfurique à 5 % pour assurer une réaction acide du milieu.

Pour nos recherches nous nous sommes servis d'une solution du réactif à 7 ½ % dans de l'acide sulfurique à 0,15 %. Et cela pour deux raisons :

a) Cette solution ne modifie pas sensiblement le Ph de la solution expérimentée.

b) Elle permet de mieux doser la quantité du réactif introduit.

Pour mieux conserver le produit, nous avons préparé une solution de base de 60 % dans de l'acide sulfurique à 1,2 % que nous gardions dans un flacon brun et à l'abri de la lumière. Un cm³ de cette solution nous a servi pour préparer 8 cm³ de la solution à 7 ½ %. Cette dernière a été préparée extemporannement au fur et à mesure des besoins et mis dans un flacon brun compte-goutte. Son débit a été de 15 gouttes par cm³.

2) Propriétés.

Le réactif de Bezssonoff se présente sous forme de cristaux brillants, jaune-pâle. Leur système de cristallisation est monoclinique uniforme. Les cristaux sont solubles dans l'eau, dans l'eau acidulée et dans l'alcool. Dans l'éther il y a non seulement dissolution, mais encore désagrégation. La déssication dans le vide, à la pression atmosphérique en présence d'anhydride phosphorique ou encore à l'étuve à 200°, semble aussi les modifier. Par contre la dessication rapide entre deux feuilles de papier filtre ne les modifie pas sensiblement. Le réactif se conserve bien pendant 3 semaines environ dans une solution acidulée à l'acide sulfurique ou mieux encore sous benzène.

Sa composition chimique est :

(MoO^3) (TuO^3) 17 (P^2O^5) (H^2O) 24

Son poids moléculaire est donc de 4576 environ. Cet acide phosphomolybdotungstique a été dénommé par Bezssonoff « Réactif des Polyphénols et des Vitamines ».

I) Réactif des Polyphénols.

Les diphénols en position ortho et para, tels l'Hydroquinone, la Pyrocatéchine et la Catéchine donnent en présence de ce réactif une coloration violette immédiate.

Le pyrogallol, qui est un ortho-triphénol, donne une coloration jaune-brun, qui après 2 heures vire en orange et après 24h en rouge.

Des autres corps essayés, le tanin donna un jaune-brun persistant. L'acide caféique qui contient un groupement lactonique donna une coloration jaune et l'esculetol une teinte mauve (mélange de brun et de violet), ce qui correspond à sa structure chimique établie en 1924 par Bertrand et Melle Djoritch. Ce corps qui est un dérivé de la pyrocatechine contient aussi un groupement lactonique.

L'acide urique et le glycose ne donnent aucune coloration.

II) Réactif des Vitamines.

a) La Vitamine A.

La solution aqueuse du réactif agitée avec un liquide gras donne en présence de la Vit. A une coloration bleu-violet qui diffuse dans la couche aqueuse inférieure du mélange.

b) Les Vitamines B.

Alors que le complexe des Vit. B, tel l'extrait alcoolique total de la levure de bière, donne une coloration brune faible, le facteur antiberiberique B_1 seul ne donne aucune coloration.

c) La Vitamine D.

L'huile de foie de morue fraîche ne donne aucune coloration avec ce réactif. Seules des vieilles préparations ou celles qui ont été chauffées à l'air pendant quelques heures à 110°, donnent une coloration orange. C'est probablement le produit de destruction de la Vit. D qui donne cette réaction.

d) Les Vitamines C.

En présence de jus antiscorbutique le réactif de Bezssonoff donne une coloration violette, pareille à celle que donnent les diphénols en position ortho et para, l'Hydroquinone et la pyrocatéchine.

Cette réaction permet-elle d'identifier la Vit. C ? Certains auteurs ont trouvé la concordance entre cette réaction et l'effet antiscorbutique telle, qu'ils ont déclaré ce test chimique équivalent au test biologique.

Hahn n'admet pas cette équivalence, bien que dans sa statistique on trouve des concordances frappantes.

D'après Zilva la réaction est donnée non pas par la Vit. C elle-même, mais par un corps réducteur, qui accompagne toujours la Vit. C.

Tillmans admet que ce phénomène de réduction est commun à la Vit. C et à son premier produit d'oxydation. Il existerait d'après lui, deux vitamines C à propriétés chimiques voisines et à action biologique semblable.

Bezssonoff, Scotti-Foglieni et Mme Randouin, indépendamment l'un de l'autre ont obtenu des résultats indiquant que la vitamine C est constitués, au moins de 2 facteurs. L'un est thérmolabile (C_1) et le second résiste à l'action de la chaleur (C_2).

Or, Bezssonoff se basant sur ses propres expériences et sur celles de Scotti-Foglieni pense, que la réaction colorante est donnée probablement par le facteur C_2.

Si l'auteur admet l'existence d'une rélation entre la coloration violette et la Vit. C, il ne croit pas que cette coloration puisse identifier exactement la Vit. C active. Il a en effet pu constater :

1° que l'intensité de coloration d'un jus antiscorbutique ne correspond que très approximativement au degré d'activité de ce jus,

2° qu'un léger chauffage diminue l'activité d'un jus, et peut faire augmenter l'intensité de la coloration, et

3° qu'enfin, l'urine des cobayes pourvus abondamment en herbe fraîche, donne la coloration, alors que son action antiscorbutique n'a pas pu être demontrée.

De l'étude du réactif il résulte qu'en solution aqueuse et à réaction acide seul un petit groupe des corps chimiquement bien définis, les ortho et paradiphénols donne la même coloration violette que le jus antiscorbutique.

Elle nous montre en outre qu'il existe un lien entre la coloration que donne un jus antiscorbutique et la Vit. C.

En ce qui concerne l'urine, nous avons vu, que dans des conditions expérimentales définies, elle donne aussi cette coloration.

Quel est donc le rapport entre la Vit. C et la réaction de l'urine ?

M. Bezssonoff en donne une explication plausible. « Il semble donc, dit-il, que le corps donnant la réaction violette, toujours présent dans une ration antiscorbutique, est presque

entièrement utilisé par l'organisme quand cette ration équivaut à moins de 4 doses strictes. Cela paraît indiquer que la dose optima en Vit. C serait égale ou supérieure à 4 doses strictes. »

La mise en évidence de la relation entre la Vit. C du régime et la coloration de l'urine, présente un grand intérêt pratique. L'absence de la réaction violette dans l'urine indiquerait, à defaut des signes cliniques de carence, que la dose optima de Vit. C ne se trouve pas dans la ration alimentaire. Cette explication trouve encore un appui dans les données concernant le chiffre de brome urinaire. En prenant pour base le chiffre trouvé chez les cobayes en plein équilibre, Bezssonoff constate qu'habituellement on ne trouve ce chiffre que lorsque les animaux reçoivent au moins 4 doses strictes de Vit. C.

C'est en nous basant sur les données expérimentales que nous venons d'exposer et sur quelques considérations théoriques qui en découlent, que nous avons entrepris l'examen de l'urine des nourrissons à l'aide du réactif de Bezssonoff.

III.

EXAMEN DE L'URINE DES NOURRISSONS.

TECHNIQUE SUIVIE.

1) Préparation de l'Echelle d'Hydroquinone.

Pour pouvoir exprimer en chiffres les différents degrès de l'intensité de la réaction violette de l'urine, nous avions eu recours à l'hydroquinone qui, comme nous le savons, donne avec le B R. la même couleur violette.

Comme unité de comparaison nous avons, sur indication de M. Bezssonoff, utilisé la coloration que donne avec le B. R. une solution aqueuse d'Hydroquinone contenant 1/1000 de mgr. par cm^3. Nous l'appellons « Unité-Hydroquinone » et la désignons brièvement par U. H.

Notre série allait d'une à 10 unités.

Voici comment nous l'avons préparée.

1° Nous avions en reserve une série de petits paquets contenant chacun 100 mgr. d'hydroquinone.

2° Un paquet est dissous dans 100 cm^3 d'eau distillée.

3° Un cm^3 de cette solution est de nouveau complété jusqu'à 100. On obtient ainsi une solution contenant 10 millième de mgr. d'hydroqu. par cm^3, soit 10 U. H.

4° Dans une série de tubes à essai calibrés, à verre incolore et munis d'un trait correspondant à 10 cm^3, on introduit respectivement 1, 2, 3 etc. cm^3 de cette solution.

5° A chaque tube on ajoute le réactif et on complète jusqu'au trait par de l'eau distillée.

Quantité de réactif à ajouter.

Pour obtenir la coloration maxima il faut 3 molécules du réactif (P. M. 5000) pour une molécule d'Hydroquinone

(P. M. 100). Il faut donc pour 1 mgr. d'Hydroquinone 150 mgr. du réactif.

Ainsi, pour 10 cm³ d'une solution d'Hydroquinone

à 2 U. H.	il faut	3	mgr. du Réactif
à 3 U. H.	»	4,5	» »
à 4 U. H.	»	6	» »

Le réactif préparé habituellement n'étant pas absolument pur, on assurera la coloration maxima en introduisant le réactif en léger excès.

L'échelle d'Hydroquinone a été renouvelée toutes les 24h. La coloration s'intensifie sous l'influence du temps.

2) Préparation de l'urine à l'analyse.

a) défecation.

A un mélange d'urine recueillie entre deux repas on ajoute 0cm³, 3 d'une solution d'acétate de plomb a 20 % et 0cm³2 d'une solution de sulfate de soude cristallisé à 10 % par cm³ d'urine.

On filtre. On ajoute par cm³ du filtrat ½ cm³ d'eau distillée. L'urine est ainsi diluée à moitié.

b) Ph.

Notre solution d'acétate de Pb contenait 50 cm³ d'acide acétique glacial par litre de solution et nous ramenait le Ph de l'urine vers 3,7.

La durée de cette opération ne doit pas dépasser 30 minutes.

L'urine est examinée aussi fraîche que possible ou gardée à la glacière jusqu'au moment de l'examen. Nous n'avons jamais utilisé les urines après 30h.

Quantité de réactif à ajouter à l'urine.

On s'arrange pour ajouter environ 50 % de plus que la quantité strictement nécessaire pour provoquer l'intensité de la réaction correspondante de l'Hydroquinone.

Exemple :

A 10 cm³ d'urine diluée à moitié, on ajoute 2 gouttes du réactif (1 goutte contient 5 mgr. environ). En comparant à l'échelle d'Hydroqu. nous trouvons une intensité qui correspond à 2 U. H. Le réactif se trouve déja en excès suffisant dans l'urine, puisque les 10 mgr. du réactif correspondent à plus que 4 U. H. Si l'intensité atteint 3 ou 4 U. H. on ajoutera encore une goutte et on notera les U. H. Si l'on constate qu'il y a déjà un léger excès du réactif sur les U. H. correspondants, on s'arrêtera et on marquera cette intensité comme définitive.

L'excès du réactif contribue en effet à la sensibilité de la réaction, mais est défavorable à sa spécificité.

IV.

RÉSULTATS OBTENUS PAR L'APPLICATION DU REACTIF DE BEZSSONOFF A L'ÉTUDE DE L'URINE DES NOURRISSONS.

Généralités.

Dans les conditions que nous venons d'exposer, nous avons examiné l'urine de 85 enfants et pratiqué un total de 352 déterminations.

L'examen a porté sur :

1° les enfants bien portants.

2° les enfants malades.

Dans toutes nos déterminations nous avons pu remarquer qu'avec le réactif de Bezssonoff les urines peuvent réagir de 3 façons principales :

a) apparition d'une couleur violette.

b) apparition d'une couleur brune.

c) apparition d'un trouble.

La couleur violette est plus ou moins intense suivant les cas ; la couleur brune peut exister seule ou peut être associée à un violet pâle. Quant au trouble, son intensité est variable. Abandonné à lui-même il précipite. Le liquide surnageant peut alors ou bien garder la couleur de l'urine, ou présenter une teinte brune, ou ce qui arrive rarement, donner un reflet violet.

Par l'étude détaillée des cas, nous tâcherons de dégager la signification de ces différentes réactions.

A) LA REACTION DE L'URINE DES ENFANTS BIEN PORTANTS.

Nombre de cas étudiés : 42.

Nombre de déterminations : 223.

GROUPE : 1.

Nourrissons en parfait état de santé.

	Nombre de cas	Nombre de déterm.	Nombre de réactions violettes	Intensité en U. H. supérieure à 2	Intensité en U. H. inférieure à 2	Autres réac-tions	Réactions violettes en o/o
a) Choisis en dehors du milieu hospitalier. De 2 semaines à 1 an. **Allaitement au sein en grande majorité,** puis allaitement mixte et artificiel.	20	32	32	2 1/2 à 8 32 fois	0	0	100
b) Enfants des nourrices de la clinique. De 6 semaines à 10 mois. **Allaitement mixte en grande majorité.**	9	22	22	3 à 14 20 fois	2	0	100
TOTAL	29	54	54	2 1/2-14 52 fois	2	0	100

GROUPE : 2.

Nourrissons admis à la clinique pour diverses affections, guéris et considérés comme bien portants au moment de l'examen.

	Nombre de cas	Nombre de déterminations	Nombre de réactions violettes	Intens. en U.H. sup. à 2	Intens. en U.H. inf. à 2	Autres réactions				Réact. violettes en o/o
						Violet et Brun	0	Brun	trouble	
De 2 à 9 mois. **Allaitement artificiel en grande majorité.** Résultats du Ier examen.	13	13	6	de 2 1/2 à 7 6 fois	0	1	1	4	1	46

L'analyse des résultats du groupe I nous montre que dans 54 déterminations effectuées sur les urines de 29 enfants en plein équilibre physiologique, la réaction violette n'a jamais fait défaut.

D'après ce que nous savons sur la relation qui existe entre la Vit. C de la nourriture et la réaction violette de l'urine, nous pouvons dire que ces enfants recevaient dans leur ration une dose de principe antiscorbutique suffisante pour leur besoins immédiats. Il en résulte que l'existence de cette réaction permet d'exclure l'origine carentielle de troubles existants tout au moins relativement au facteur antiscorbutique.

Pour ces raisons nous considérons cette réaction comme normale.

Les 6 enfants du groupe 2, qui ont donné une réaction normale étaient âgés de 2 à 4 mois et ½. La moitié d'entre eux était au moment de l'examen à l'allaitement mixte et les autres à l'allaitement artificiel. L'un recevait en plus 2 cuillerées à café de jus d'orange par jour. Leur courbe pondérale était regulièrement ascendante. Nous n'avons pas constaté de maladie fébrile qui aurait précédé de près l'examen de l'urine de ces enfants.

L'âge des sept enfants qui ont donné la réaction anormale s'échelonne entre 5 et 9 mois et ½. Tous étaient à l'allaitement artificiel. Nous avons pu remarquer que 4 d'entre eux avaient passé par des infections. 2 d'entre eux n'avaient de la fièvre que pendant 1 jour, un autre pendant plusieurs jours, et le dernier pendant 25 jours.

L'examen a été fait chez les 2 premiers après 5 jours d'apyrexie et chez les 2 derniers respectivement après 8 et 11 jours. Des 3 derniers enfants, l'un était en imminence d'infection, puisque quelques jours après il a fait une bronchite aiguë. Chez les 2 autres nous n'avons pu constater qu'un poids stationnaire depuis quelques jours.

Ce qui frappe dans l'analyse de ces 7 cas, c'est l'existence d'une période fébrile plus ou moins longue, qui a précédée de peu l'examen d'urine. Nous reviendrons sur cette question lorsque nous parlerons de la réaction « brune ».

B) REACTIONS DE L'URINE DES ENFANTS MALADES.

Nombre total des cas : 43.

Nombre de déterminations : 129.

Les maladies étudiées sont fort variables. Les réactions constatées sont :

1° la réaction violette.

2° le trouble.

3° la réaction brune.

1) Enfants malades qui ont donné une réaction violette.

Nous ne ferons que mentionner les quelques cas qui ont donné une réaction normale.

a) nombre de cas — 7.

b) nombre de déterminations — 19.

Ont été constaté :

1 fois .... mélange de violet et de brun.

2 fois .... U. H. au dessous de 2.

16 fois .... U. H. allant de 2 ½ à 10.

Parmi les 7 cas nous trouvons :

2 hypotrophies simples.

1 hypotrophie avec anémie.

1 dyspepsie au début.

1 maladie coeliaque en voie de guérison.

1 coqueluche avec anémie.

1 pyélite chez un enfant de 2 mois.

Nous ne pouvons pas tirer de conclusions générales concernant des cas semblables, puisque l'occasion nous a manqué d'en faire une étude systématique. Nous voulons seulement souligner que la réaction normale peut se rencontrer aussi chez des enfants malades. Nous pouvons appliquer à ces cas les déductions tirées de l'étude des urines des nourrissons en parfait état de santé, c'est-à-dire que les troubles présentés ne sont pas dû à une carence en facteur C.

2) Enfants malades dont l'urine en présence du réactif de Bezssonoff a montré un trouble.

Habituellement nous avons retrouvé cette réaction spéciale au cours des maladies accompagnées d'une fièvre élevée.

L'urine qui donne un trouble est haute en couleur. Le trouble apparaît dès que le réactif vient au contact de l'urine. Parfois il est très léger, d'autres fois il est intense. Dans ce dernier cas on voit se déposer rapidement au fond du tube un précipité blanc, gris ou à reflet violet. Le liquide surnageant garde souvent la couleur de l'urine, parfois seulement on aperçoit une teinte brune.

Evolution de cette réaction au cours de la maladie.

Nous avons pu suivre plusieurs cas du début jusqu'au declin de la maladie. Ce que nous avons constaté dans tous les cas c'est que le trouble persistait autant que la fièvre élevée et même 2 ou 3 jours au-delà. Il ne disparaît pas même si l'on introduit dans l'alimentation une forte dose de jus de citron. Quelques jours après la chute de la température, il est remplacé par une réaction brune. La réaction violette apparaît plus ou moins rapidement suivant que l'enfant reçoit ou non de jus de fruits.

A titre d'exemple nous citons une observation typique ; Ha... Anne Marie, âgée d'un an, admise le 28 mars 1933 pour rachitisme.

Le 29 mars elle fait une ascension fébrile à 39°,7. L'examen clinique montre une rhino-pharyngite et une otite moyenne aiguë.

Le même jour l'urine donne avec le B. R. un trouble intense. L'enfant reçoit à partir de ce jour 15 à 20 cm³ de jus d'orange. Aux examens suivants le trouble persiste inchangé. Le 27 avril la fièvre tombe définitivement et le 2 mai on trouve à la place du trouble une réaction brune. Le lendemain on aperçoit un mélange de violet et de brun et le surlendemain une réaction tout à fait normale. A noter que dans ce cas l'enfant recevait régulièrement du jus d'orange.

Le dépistage d'une complication clinique par le « trouble ».

Nous avons observé certains cas dans lesquels le trouble est apparu dans l'urine 2 ou 3 jours avant qu'une maladie fébrile se soit déclarée. En voici les observations :

OBS. 1.

Ad... Charles, né le 2. 12. 1932, admis le 20. 2. 1933 pour hypotrophie et impétigo de la face et du cuir chevelu.

Le premier examen d'urine est fait le 19. 5. La température est de 37,3, rien de spécial à constater chez l'enfant. Avec le B. R. on trouve un léger trouble. Le 20. 5. la temp. est de 37°,6. Avec le B. R. on constate de nouveau un trouble. Le 22. 5 ascension fébrile à 38,6. L'examen clinique montre une otite moyenne bilatérale. La paracentèse amène du pus.

OBS. 2.

H... Raymond, né le 7. 7. 1932, admis le 3. 4. 1933 pour spasmophilie et rachitisme.

L'examen d'urine fait le 16. 5. donne une réaction normale. Temp. 37°,1.

Le 17 et 18 mai nous voyons encore une réaction violette, mais à peine perceptible. Temp. 37°,1 — 37,3.

Le 20 on trouve un trouble. Le lendemain la temp. monte à 38°. Diagnostic clinique : rhino-pharyngite.

Le 30. 5. la temp. revient à 37,3. Avec le B. R. on obtient une réaction brune.

Le 1. 6. nous trouvons de nouveau un trouble. Le 3. 6. ascension de la temp. à 38°,2 — rechute de la rhino-pharyngite.

Cette observation est d'autant plus intéressante que le même fait a été constaté à court inervalle chez le même enfant.

OBS. 3.

Lu... né le 30. 12. 32, admis le 24. 4. 33 pour raison sociale. Quelques jours après l'admission il fait une rhino-pharyngite avec otite moyenne et dyspepsie simple secondaire. Fièvre peu élevée pendant 6 jours.

Le premier examen d'urine est fait 8 jours après la chute définitive de la température. On trouve une réaction brune. Le 10 mai même réaction. Le 13. 5. on obtient avec le B. R. un trouble et le 17 l'enfant fait une rechute de sa dyspepsie.

OBS. 4.

Im... Noël, né le 25. 12. 32, admis le 13. 5. 33 pour bronchopneumonie de la base gauche. La forme est considérée comme légère. La temp. n'est que de 37,4 le 15 mai. Le 17 elle est de 37,9. L'urine donne une réaction brune. Le 18 mai on constate un trouble intense alors que la temp. reste à 37,8. Les jours suivants la temp. monte à 38,8, 40,3 etc. Cliniquement il y a réveil du foyer de broncho-pneumonie avec état général extrêmement grave. L'enfant guérit après une transfusion sanguine, la fièvre tombe. Le 26. 5. la temp. n'est que de 36,8. L'urine donne encore un trouble. Le 31. 5. on constate une réaction brune et le 6. 6. on trouve des traces de violet.

Signification de la réaction « trouble ».

Au début de ce chapitre nous avons mentionné que l'urine dans laquelle apparaît un trouble est généralement haute en couleur, c'est-à-dire qu'elle est fort concentrée.

Lorsqu'on dilue 6 ou 8 fois une telle urine, le trouble n'apparaît plus.

Si l'on y ajoute l'Hydroquinone même à forte concentration, la réaction violette n'apparaît pas après adjonction du réactif. On peut en conclure que dans ces urines existent un ou plusieurs corps qui, arrivés à une concentration donnée, précipitent le réactif et le rendent inactif. M. Bezssonoff a constaté le même phénomène avec l'ammoniaque et certaines bases organiques.

Dans tous les cas, pour la question qui nous occupe cette réaction n'apporte rien de spécifique. Si le réactif est rendu inactif, le corps qui donne la réaction violette, même s'il est présent dans certaines urines, ne peut pas manifester ses propriétés.

Il se peut que par une technique appropriée on arrive à rendre la réaction plus sensible et par conséquent plus spécifique.

Reste pour le moment la valeur pronostique de cette réaction. Elle peut apporter quelques renseignements utiles, surtout pour les maladies où les rechutes sont habituelles.

3) Enfants malades dont l'urine en présence du B. R. a montré une réaction brune.

Lorsqu'on examine les enfants dont l'urine a donné cette réaction, on constate que ce sont souvent des hypotrophiques, des enfants flasques et pâles.

Quelques-uns sont subfébriles ; sur les feuilles de temp. des autres, on voit qu'ils ont passé par des infections : rhino-pharyngite, bronchites, otites moyennes etc... Les uns sont en voie de guérison, leur température est normale depuis

un certain temps et leur courbe de poids monte plus ou moins régulièrement.

Les autres ne prospèrent pas, leur courbe de poids est stationnaire, les petites infections se répètent, accompagnées ou non de troubles digestifs. Donc, trouble nutritif apparent chez les uns, apparence de bonne santé chez les autres.

Signification de cette réaction.

Nous avons dit que la réaction violette existe dans l'urine lorsqu'un enfant reçoit dans sa nourriture une dose de principe antiscorbutique suffisante pour ses besoins immédiats.

Or, dans les conditions pathologiques cette réaction est souvent remplacée par la réaction brune.

En ce cas deux possibilités se présentent :

1° L'enfant reçoit une dose suffisante de Vitamine C. Le corps qui donne la réaction violette se trouve dans l'urine, mais sa présence est masquée par un autre corps réducteur qui donne avec le B. R. une coloration brune.

2° L'enfant ne reçoit pas une dose suffisante de Vit. C pour que le corps qui donne la réaction violette puisse exister dans l'urine. Dans ce cas :

a) ou bien il y a destruction exagérée de la Vitamine C alors que l'apport peut être normal (infections, convalescence).

b) ou bien l'apport en ce facteur est en lui-même insuffisant.

Que la réaction brune soit donnée par un corps réducteur autre que celui qui donne la réaction violette, on ne peut en douter. Quant à sa nature chimique, seul un travail spécial pourra l'élucider.

Y a-t-il apport insuffisant de principe antiscorbutique ? Nous allons citer quelques observations qui répondent par l'affirmative à cette question.

OBS. 1.

Opp . . . Fernand, enfant jumeau, né à terme le 8. 1. 33, admis le 17. 1. 33 avec un poids de 1,990 gr. B. W. nég. Alimentation mixte pendant environ 3 mois, puis un coupage de 2/3 de lait et 1/3 de crème d'avoine. Depuis 15 jours reçoit en plus 2 cuillerées à café de jus d'orange par jour. L'enfant prospère bien, sa courbe de poids est regulière.

Dans ces conditions l'examen d'urine est fait les 20, 22 et 23 mai.On trouve une réaction normale de 2 ½ U. H.

A partir du 24. 5. on supprime le jus d'orange. On voit l'intensité de la coloration diminuer lentement et le 1. 6. la réaction est nettement brune. En même temps l'enfant commence à avoir des selles dyspeptiques et la courbe de poids s'infléchit un peu. Le 2. 6. on réintroduit dans l'alimentation 10 cm³ de jus de citron par jour. Le 6. 6. on a de nouveau une réaction violette nette.

OBS. 2.

Sch . . . J. Paul, né le 20. 11. 32, admis le 27. 4. 33 pour spasmophilie. Poids d'entrée 5.690 gr. Cuti-réaction et B. W. nég. L'examen d'urine fait le 8. 5. donne une **réaction brune.**

Du 10 au 13 mai l'enfant reçoit 2 cm³ de jus de citron par kg. de poids (ce que nous appelons une dose stricte). La réaction faite le 13 donne un **violet net.** Du 15 au 17 on supprime de nouveau le jus de citron. Le 17 dans l'après-midi on ne retrouve plus la réaction violette. Seule la réaction brune est présente. On restitue alors le jus de citron, le violet réapparaît et persiste jusqu'au départ de l'enfant.

OBS. 3.

Wein . . . J. Paul, né le 28. 7. 32, admis le 2. 5. 33 pour bronchite légère. Poids d'entrée 8. 330 gr. Cuti-réaction et B. W. nég. Le 8 mai on fait l'examen d'urine et on trouve un mélange de violet et de brun. Du 10 au 13 il reçoit une dose stricte de jus de citron. Le 13, la réaction violette est nette. Le 15 on supprime le jus de citron. Le 17 on trouve

un brun net accompagné d'un léger trouble. L'adjonction au régime de jus de citron fait réapparaître rapidement la réaction normale.

Ces trois observations nous montrent qu'à la suppression de jus antiscorbutique faisait suite une disparition de la réaction violette et son remplacement par la réaction brune. La réintroduction du jus de citron avait pour effet de faire réapparaître la coloration normale.

Elles sont d'autant plus précieuses que chaque enfant était son propre témoin.

La conclusion qui s'impose est la suivante : dans certains cas la coloration brune indique que l'enfant ne reçoit pas dans sa nourriture assez de facteur antiscorbutique pour que la coloration violette puisse apparaître dans l'urine.

D'après ce que nous savons de la valeur de la réaction violette, nous pouvons dire que dans ces conditions la nourriture de l'enfant ne contient pas une dose de Vit. C suffisante pour couvrir les besoins immédiats de son organisme.

Par conséquent, cette réaction anormale, quand on la rencontre à plusieurs reprises chez le même enfant, pourra servir à indiquer que la dose de Vit. C indispensable à un bon fonctionnement de son organisme n'est pas assuré par l'alimentation qu'il reçoit. En d'autres termes il faudra penser à une carence au moins partielle en facteur C.

V.

LES RÉACTIONS COLORÉES ET L'INDICE DE BROME.

Rappelons que chez le jeune cobaye la carence en Vit. C se manifeste par une élévation du taux des corps bromables de l'urine.

Des données inédites, mises aimablement à notre disposition par M. Labourgade, il résulte qu'il y a un parallélisme frappant entre les différentes réactions colorées et le chiffre de brome fixé par 1 cm^3 d'urine.

M. Labourgade a constaté que l'urine des enfants en parfait état de santé fixe entre 0.45 et 1 mgr. de brome par cm^3.

Lorsqu'il y a un trouble avec le B. R. le chiffre de brome est très élevé et va de 3 à 7,5 mgr.

Les chiffres de 1 à3 mgr. coincident avec la réaction brune.

Ces données nous montrent que les différentes réactions anormales mises en évidence par le réactif de Bezssonoff caractérisent nettement un état pathologique. Cet état pathologique peut être causé dans certains cas, comme nous l'avons pu démontrer pour la réaction brune, par une carence au moins partielle en facteur C.

VI.

RESUMÉ.

En étudiant l'urine des nourrissons bien portants et malades à l'aide du Réactif de Bezssonoff (B. R.) nous avons fait les constatations suivantes :

1° chez les enfants en parfait état de santé la réaction violette existait dans 100 p. 100 des cas.

2° L'urine de certains enfants malades a donné la même réaction.

3° La réaction brune a été trouvée :

a) rarement en plein accès fébrile.

b) le plus souvent chez les enfants qui avaient passé par des infections.

4° Dans certains cas la réaction brune disparaissait après traitement au jus de citron et était remplacée par la réaction violette.

5° Au cours d'une infection avec température élevée, l'urine donne habituellement avec le réactif de Bezssonoff un trouble.

6° Ce trouble a été retrouvé chez certains enfants 2 ou 3 jours avant la constatation clinique d'une complication.

CONCLUSIONS.

1° La coloration violette est la réaction normale de l'urine d'un enfant bien portant. Elle indique que la dose de facteur antiscorbutique contenue dans la nourriture est suffisante pour couvrir les besoins immédiats de son organisme.

2° La présence de cette réaction dans l'urine d'un enfant malade, permet d'exclure de l'étiologie de la maladie une carence en Vitamine C.

3° La réaction caractérisée par l'apparition d'un trouble ne peut pas servir de signe spécifique d'une carence en facteur C.

4° La réaction brune, par contre, constatée à plusieurs reprises chez le même enfant, autorisera à admettre l'existence d'une carence au moins partielle en Vitamine C.

Nous espérons que ces données pourront servir de base au dépistage du scorbut latent.

VU : Le Président de Thèse :
ROHMER.

VU : Le Doyen de la Faculté :
MERKLEN.

Vu et permis d'imprimer :
Strasbourg, le 28 juin 1933.
Le Recteur d'Académie,
Président du Conseil de l'Université,
J. DRESCH.

BIBLIOGRAPHIE

ABELS. — Die Skorbutische Dysergie. Zeitschrift für Kinderheilkunde, 1932, **36.**

AXEL HOEJER. — Etude sur le scorbut. Acta Pediatrica, **3** supplément 1924.

BERTOYE. — Les formes frustes et latentes des avitaminoses chez les nourrissons. Rapport au 7e Congrès des Pédiatres de Langue Française (Octobre 1931).

BEZSSONOFF, N. — Sur une réaction colorée commune aux extraits antiscorbutiques et à l'Hydroquinone. C. R. Ac. Sc., 1921, **173,** 466.

BEZSSONOFF, N. — Sur les réactions colorées des extraits antiscorbutiques et des polyphénols avec un acide phosphomolybdotungstique. Bull. Soc. Chim. Biol. 1922, **4,** 83.

BEZSSONOFF, N. — Sur les réactions colorées des facteurs liposolubles. C. R. Ac. Sc. 1924, **179,** 572.

BEZSSONOFF, N. — Une condition complémentaire de l'épreuve au réactif de la Vitamine C. Bull. Soc. Chim. Biol. 1924, **6,** 224.

BEZSSONOFF, N. — Quelques données sur la nature du principe antiscorbutique. C. R. Ac. Sc. 1925, **180,** 970.

BEZSSONOFF, N. — Préparation rapide de l'acide monomolybdophosphotungstique, réactif des polyphénols et des Vitamines C. R. Ac. Sc. 1926, **182,** 1223.

BEZSSONOFF, N. — L'effet antiscorbutique est-il dû à deux substances différentes ? Bull. Soc. Chim. Biol. 1927, **9,** 568.

BEZSSONOFF, N. — Une méthode nouvelle pour caractériser l'action physiologique immédiate des Vitamines hydrosolubles. Bull. Soc. Chim. Biol. 1928, **10,** 1170.

BEZSSONOFF, N. — Les effets physiologiques immédiats de l'avitaminose C. Bull. Soc. Biol. 1928, **10,** 1199.

BEZSSONOFF, N. — Deux remarques au sujet des réactions colorées des Vitamines. Bull. Soc. Chim. Biol. 1929, **11,** 294.

BEZSSONOFF, N. — Sur les préparations antiscorbutiques. Bull. Soc. Chim. Biol. 1931, **13,** 950.

BEZSSONOFF, N. — La Chimie de la Vit. C. éclairée par la découverte de O. Rygh. Bull. Soc. Chim. Biol. 1932, **14,** 682.

BEZSSONOFF, N. — Quelles données certaines possède-t-on sur la nature chimique de la Vit. C. La Rev. de Chim. Industr. et le Moniteur Scientifique Quesneville réunis, Avril 1933, N° 496.

BINDSCHEDLER. — De la Dystrophie préscorbutique du nourrisson. Thèse Strasbourg, 1930.

CANEGALY. — Contribution à l'étude des régimes alimentaires au cours de la tuberculose évolutive. Thèse, Paris 1924.

COMBY. — Observations de scorbut infantile fruste. Arch. méd. enf. 1926, **29,** 471.

FRANK. — Beitrag zur Klinik und zum Stoffwechsel der Möller-Barlowschen Krankheit. Jahrbuch für Kinderheilkunde 1920, **91,** 21.

FRANK. — Bedeutung der Vitaminlehre mit besonderer Berücksichtigung der Kinderheilkunde. Ergeb. der innerer Med. und Kinderheilkunde 1930, **38,** 513.

HAHN & WIEBER. — In Zeitschrift für Unters. Lebensm. 1932, **63,** 481.

HESS, A. F. — Scurvy Past and Present. Philadelphia and London Lippincot Cz. 1920.

LESNE E. & CLIMENT R. — Contrôle biologique des subst. renfermant des Vitamines. Presse méd. 1928, 1254.

MELLENBY : Jour. of Physiol. 1918, **52,** The Lancet 1920, **5042,** 847. Rapp. Med. Res. Council London 1921, **61.**

MOURIQUAND & MICHEL. — Scorbut humain et Scorbut expérimentale. Jour. méd. franç. 1920, 161.

MOURIQUAND & MICHEL. — Le scorbut jugé par l'éxpérimentation. Paris méd. 1921, 1921, 366.

MOURIQUAND & LEULIER. — Recherches expérimentales sur la biochimie du scorbut. Jour. de physiologie et de pathol. gén. 1927, **25,** 308.

MOURIQUAND. — Sur les états de précarence. Presse méd. 1930, 145.

MOURIQUAND, ROLLET & Mme CHAIX. — L'infection et le terrain dans l'avitaminose. Presse méd. 1931, 592.

RANDOIN & LECOQ. — A propos de l'existence probable de 2 Vit. C. Bull. Soc. Chim. Biol. 1927, 671.

RANDOIN & LECOQ. — Sur l'existence de 2 Vit. C. Bull. Soc. Chim. Biol. 1927, 568.

RANDOIN & SIMONET. — Les données et les inconnus du problème alimentaire. La question des Vitamines. Presse Univ. de France 1927.

RIBADEAU-DUMAS. — Les carences frustes chez l'enfant du premier âge. Presse méd. 1931, 161.

ROHMER. — Sur l'emploi thérapeutique de la Vit. C. chez le nourrisson. Revue franç. de Pédiatrie 1928, 293.

ROHMER. — L'action stimulante de la Vit. C. dans certaines formes de dyspepsie chronique et de dystrophie du premier âge. Soc. pédiat. de Paris, 1929, 279.

SCOTTI FOGLIENI. — Sul reattivo di Bezssonoff par la Vitamina C. Boll. Soc. Med. Chir. Pavia 1927.

SCOTTI FOGLIENI. — Richerche sulle vitamini. Archivo di Fisiologia 1928, **26,** 83.

STEPP & GYOERGY. — Avitaminosen und verwandte Krankheiten. Ed. Springer 1927.

TILLMANS, HIRSCH P. & HIRSCH W. — Das Reduktionsvermögen pflanzlicher Lebensmittel und seine Beziehung zum Vitamin C. Der reduzierende Stoff des Citronensaftes. Zeitschr. Unters. Lebensmittel, 1932, **63,** 1.

WORINGER. — Forme fruste de scorbut infantile. Revue franç. de Pédiatrie 1926, 270.

ZILVA. — The antiscorbutic fraction of lemon juice. Biochem. journ. 1924, **18,** 182. 1925, **19,** 582. 1927, **21,** 689.